Tofisopam과 lorazepam의 항불안효과와 안전성에 대한 비교 연구

이민수*† · 김용구* · 곽동일*

An Open-label, Randomized, Comparative Assessment of the Efficacy and Safety between Tofisopam and Lorazepam in Anxiety Disorder

Min Soo Lee, M.D.,*† Yong-Ku Kim, M.D.,* Dong-Il Kwak, M.D.*

ABSTRACT

Objective : A 4-week, single-blind, parallel group study was conducted to evaluate the efficacy and safety of tofisopam and lorazepam in 32 outpatients with anxiety disorder.

Methods : Patients were randomized to receive either tofisopam(N=17) or lorazepam(N=15). The starting dose of tofisopam was 50mg t.i.d. daily, which could be increased to a maximum of 100mg t.i.d. according to the patient's clinical response and side effect. The starting dose of lorazepam was 0.75mg b.i.d. daily, which could be increased to a maximum of 1.5mg b.i.d. depending on the patient's clinical response and side effect. Efficacy evaluations at baseline, week 1, 2, and 4 used the 14-item Hamilton Rating Scale for Anxiety(HAM-A) and Clinical Global Impression(CGI). Tolerability was assessed by response to a nonleading question concerning adverse events. Laboratory parameters including vital sign, EKG, hematological, and biochemical values were measured during trial.

Results : No significant differences between HAM-A total scores, two HAM-A factors(psychic, somatic) and CGI severity scores were recorded at any point during tofisopam and lorazepam treatments. However, in each group there was a significant decrease in HAM-A total scores, two HAM-A factor s(psychic, somatic), CGI severity scores over time. The pecentages of patients with tofisopam who at least minimally improved increased from 64.7% at week 1 to 94.1% at week 4. The pecentages of patients with lorazepam who at least minimally improved increased from 40.0% at week 1 to 66.7% at week 4. The pecentages of patients with tofisopam who had not any adverse event increased from 58.8% at week 1 to 87.9% at week 4. The pecentages of patients with lorazepam who had not any adverse event were not changed from 46.7% at week 1 to 46.7% at week 4. Laboratory parameters including vital sign, EKG, hematological, and biochemical values showed no significant changes during the trial in both groups.

Conclusion : These data suggest that tofisopam may be effective in reducing anxiety and is a anti-anxiety drug of identical potency with lorazepam. Tolerability of tofisopam was superior to lorazepam. These findings should be confirmed by using double-blind crossover study with a large member of patients.

KEY WORDS : Tofisopam · Lorazepam · Anti-anxiety effect · Anxiety disorder.

서 론

Benzodiazepine(이하 BZ)은 높은 치료적 효과와 안정성으로 인해 불안장애의 치료의 1차적인 선택 약물로 사용되어 왔다. 그러나 BZ는 이상적인 항불안제로 사용하기에는 몇가지 한계점을 지니고 있다. BZ는 진정작용, 기억력장애, 알코올독성의 증가뿐

*고려대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea
†교신저자 : 이민수, 136 - 705 성북구 안암동 5가 126 - 1
전화) (02) 920 - 5354/920 - 5815, 전송) (02) 927 - 2836/923 - 3507

만 아니라 장기 투여에 따른 남용과 의존을 유발할 수 있다(Kunovac과 Stahl 1995). 이에 지난 10년동안 BZ에 관한 연구는 강력한 항불안 효과를 가지고 있으면서도 진정작용, 남용, 및 의존이 없는 BZ의 개발에 주력하여 왔다.

Tofisopam(Grandaxin®)은 1970년 초반에 유럽의 헝거리에서 개발된 약물로서 lorazepam을 비롯한 전통적인 1,4-BZ계 약물과는 그 구조 중에 질소원자의 위치가 다른 새로운 계열의 2,3-BZ계 화합물이다(Fig. 1). 이러한 구조적 차이로 인해 tofisopam은 기존의 1,4-BZ와는 다른 임상적, 약물학적 특성을 갖고 있다. Tofisopam은 진정작용, 항경련 작용, 근육이완작용이 미약하고, 불안 증상에는 탁월한 효과를 보이며, 약물투여에 따른 정신운동 및 인지기능의 장애가 없고, 신체적 혹은 심리적 의존을 유발하지 않으며, 불안 증상과 동반된 신체적 증상에도 효과적이고, 안전성 면에서도 부작용이 적었다고 알려져 있다(Szeg등 1993).

1,4-BZ계 약물이 주로 대뇌변연계에 작용하여 벤조디아제핀 수용체와의 결합으로 항불안 효과외에도 진정, 수면 유도와 항경련, 근이완작용을 나타내는 것과는 달리, tofisopam은 주로 시상하부에 작용하여 자율신경계의 긴장 불균형을 개선하고, 벤조디아제핀 수용체와의 친화력이 없으므로 장기사용으로 인한 내성 및 습관성이 적을 뿐만 아니라 진정, 수면등의 원치않는 부작용이 적은 약물로 알려져 있다(Pellow와 File 1986 ; Yamaguchi 등 1983).

현재 tofisopam의 임상효과에 대한 연구는 대부분이 헝거리, 북부 유럽국가 및 일본에 국한되어 있고, 연구량에서도 전형적 항불안제에 비해 적은 편이며, 대부분이 1970년대와 1980년대에 연구되었다. 개방연구로는 Szobbor(1975)가 20명의 외래 환자를 대상으로 tofisopam이 자율신경증상(vegetative symptom), 불안, 초조, 및 우울증상에 효과를 나타내었다고 보고하였다. Valady등(1975)은 325명의 환자를 대상으로 한 다시설 개방연구에서 tofisopam 150 300mg/day을 3주간 투여했을 때 항불안작용이 효과적으로 나타났으며, 기존의 BZ에서 나타나는 진정작용은 없었다고 보고한 바 있다. 최근에 국내에서도 김승태등(1997)이 불안신경증 환자와 알코올남용 및 의존 환자를 대상으로 한 개방연구에서 tofisopam이 항불안 및 항우울 효과가 있음을 보고한 바 있다.

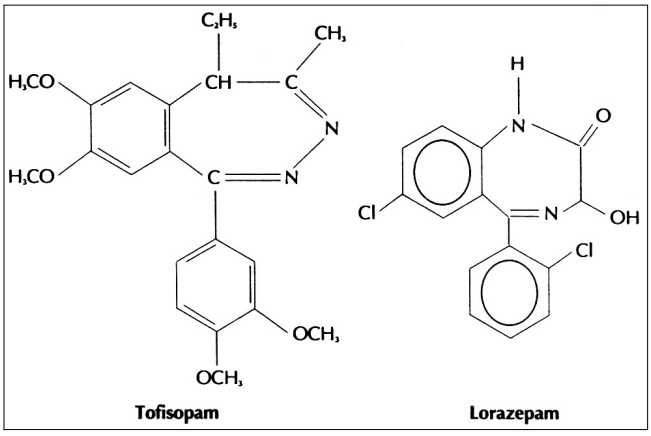

Fig. 1. Chemical structure of tofisopam and lorazepam.

이중맹검연구로는 Goldberg와 Finnerty(1979)가 불안과 우울이 동반된 57명의 외래환자를 대상으로 위약과의 4주간 비교에서 tofisopam이 불안의 경감에 효과적이었고, 특히 신체증상의 치료에 유효하였다고 보고하였다. Pakkanen등(1980)은 수술전 환자에게 투여된 tofisopam이 nitrazepam보다 우수하면서도 진정작용은 더 적었다고 보고하였다. Tofisopam의 정신집중, 운동능력, 및 학습장애에 미치는 영향에 관한 연구로는 Gerevich등(1975)이 탄광갱차 운전기사에게 tofisopam 혹은 위약을 투여 후 비교한 이중맹검 연구에서 10일간 일일 150mg의 tofisopam 투여가 그들의 작업수행에 영향을 미치지 않았으며, 오히려 운전능력과 집중력이 개선되었다고 보고한 바 있다. Seppala등(1980)은 정상 지원자에게 tofisopam과 diazepam을 투여했을 때 diazepam은 단독투여나 알코올 섭취상태에서 모두 기억장애를 초래하였으나, tofisopam은 단독투여시 기억장애에 영향을 전혀 미치지 않았고, 알코올에 의한 기억장애도 악화시키지 않았다고 보고한 바 있다.

본 연구에서는 tofisopam의 항불안효과 및 안전성을 검증해 보고자 단일맹검법(single-blind)으로 tofisopam과 lorazepam의 비교연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 7월부터 동년 11월까지 고려대학교 의과대학 부속병원 정신과 외래로 내원한 환자중 DSM-IV(APA 1994)진단기준에 의거하여 불안장애의 진단을 받은 40명을 대상으로 하였다. 포함기준에는 1) 불안증상을 주로 호소하는 환자를 대상으로 HAM-A 총점이 14점 이상인 경우, 2) 배제기준에 속하는 상태나 질환이 없는 경우, 3) 18세 이상의 남녀로 하였다. 배제기준은 1) 임신중인 환자, 알콜 등의 물질사용장애, 최근 2주동안 중추신경계에 영향을 미치는 약물을 복용중인 환자, 2) 정신분열병이나 정신병적 증상을 수반한 기분장애 환자, 3) 이전에 benzodiazepine계 약물에 과민 반응을 보인 환자, 4) 급성 협우각 녹내장 환자, 중증 근무력증 환자, 뇌에 기질적 장애가 있는 환자, 중등도 또는 중증의 호흡부전이 있는 환자로 하였다.

2. 연구방법

단일맹검 연구방식으로 수행된 open-label, randomized, comparative study로서 연구대상자에게 무작위로 tofisopam 혹은 lorazepam이 투여되었고, 연구 기간은 총 4주간으로 하였다.

연구 시작 전에 모든 환자에게 연구 목적과 방법을 설명한 뒤 연구에 동참하겠다는 일정한 형식의 동의서를 받은 후 연구를 시작하였다.

1) 투여 방법

초기 용량으로 tofisopam은 50mg을 하루 3회 복용하고, lorazepam은 0.75mg을 하루 2회 복용하도록 하였고, 이후 임상상태와 부작용에 따라 약의 용량을 임의로 증감하여 처방하도록 하였다(일일 최대용량 : tofisopam 300mg, lorazepam 3mg). 시험기간중에는 시험약제의 단독투여를 원칙으로 하며, 특히 항정신병약물, 항불안제, 항우울제, 비타민제, 각종 호르몬제, 각종 진통제, 항염증제, 항히스타민제의 병용은 금하였다.

2) 정신병리 및 부작용의 평가

연구기간은 총 4주간으로 하여 약물투여전과 투여 1주후, 2주후, 및 4주후에서 임상상태 및 부작용을 기록하였다. 임상상태는 HAM-A(Hamilton rating scale for anxiety)(Hamilton 1959) 및 CGI(Clinical global impression)(Guy 1976)으로 측정되었다. HAM-A는 14개의 불안증상 항목에 대해서 환자의 보고와 면접행동에 근거하여 5점척도로 평가하도록 구성되어 있으며, 2개의 증상요인, 즉 정신적 증상과 신체적 증상 요인으로 나누어져 있다. CGI는 정신장애의 전반적인 질병의 심각도와 호전도를 평가하도록 되어 있다. 평가는 2인(YK Kim과 MS Lee)에 의해 수행되었으며, 평가자간 일치도(interrater reliability)는 HAM-A의 경우 0.89($p<0.05$), CGI의 경우 0.85($p<0.05$)이었다.

부작용의 기록은 직접적인 질문대신에 자발적인 환자의 호소가 있을 때만 기록하도록 하였다. 부작용의 평가는 약물투여 1주, 2주, 4주후에 환자가 호소한 부작용의 정도에 따라 1) 없다 2) 약간은 있으나 크게 장애는 되지 않는다 3) 어느정도 심한 편이다 4) 치료효과보다 부작용의 효과가 더 크다의 4항목으로 나눈 부작용 지표로 평가되었다.

3) 안전성 평가

환자 선정기간동안 정신병에 대한 병력, 내과적 병력, 신체검사 및 신경학적 검사, 활력징후검사(혈압, 맥박), 혈액학, 간기능, 혈액생화학 검사, 뇨검사, 흉부 X-ray 촬영, 간염 및 매독검사, 갑상선 기능 검사, 그리고 심전도 검사에서 이상이 없는 환자가 본 연구에 선택되었다. 활력징후검사는 약물 투여전과 투여 1주, 2주, 4주후를 비교하였으며, 혈액학, 간기능, 혈액생화학, 뇨, 갑상선 기능, 심전도 검사는 약물투여전과 투여 4주후를 비교하였다.

4) 자료분석

자료분석은 SPSS/PC$^+$를 이용하여 전산처리하였다. 분석방법은 약물 치료군과 시점을 변인으로 한 two-way repeated-measure ANOVA으로 약물 투여전과 투여 1주, 2주, 4주의 HAM-A, CGI 점수 변화를 분석하였으며, 사후 검정은 Student t-test로 하였다. 약물투여전과 투여 4주후의 혈액학, 간기능, 생화학적 검사, 갑상선 기능 검사, 그리고 심전도 검사는 Student t-test로 분석하였다. 범주형 자료의 분석은 Chi square test로 분석하였다. 유의수준은 p값을 0.05 이하로 정하였다.

연 구 결 과

1. 인구학적 자료

연구대상 40명중 32명(80%)이 4주간의 연구를 완결하였으며, 8명이 도중에 탈락(tofisopam군 3명, lorazepam군 5명)되었다. 탈락사유는 tofisopam군의 경우 1명이 한약제 복용, 2명이 추적조사가 이루어지지 않았고, lorazepam군의 경우 1명이 항우울제 병용 투여, 4명이 추적조사가 이루어지지 않았다.

임상시험을 완료한 환자들은 tofisopam군 17명(남자 7명, 여자 10명), lorazepam군 15명(남자 6명, 여자 9명)이었으며, 양군에서 성별간 유의한 차이는 없었다($\chi^2=0.004$; $df=1$).

평균연령은 tofisopam군 37.7±12.0세, lorazepam군 40.9±12.3세로 양군간 유의한 차이는 없었다($t=0.75$; $df=30$). 결혼상태, 교육상태 및 진단의 분포는 Table 1과 같으며, 각 변인에서 양군간 유의한 차이는 없었다(각각 $\chi^2=3.07$; $df=2$, $\chi^2=4.09$; $df=4$, $\chi^2=1.07$; $df=3$). 양군에서 연구기간 투여된 용량은 Table 2와 같다.

2. 치료효과

1) 항불안 효과(HAM-A)

Tofisopam군은 약물투여전 27.2±10.0, 투여 1주후 23.1±10.1, 투여 2주후 17.0±7.4, 투여 4주후 12.7±6.0으로 시점에 따른 HAM-A 총점수의 유의한 감소를 보였으며($F=58.66$; $df=3.48$; $p<0.001$), 약물투여전과 비교하여 약물투여 1주후부터 유의한 감소($t=4.33$; $df=16$; $p<0.005$)를 나타내었다. Lorazepam군은 약물투여전 28.8±10.5, 투여 1주후 26.4±10.8, 투여 2주후 22.8±11.8, 투여 4주후 18.0±12.0으로 시점에 따른 HAM-A 총점수의 유의한 감소를 보였으며($F=22.78$; $df=3/42$; $p<0.001$), 약물투여전과 비교하여 약물투여 1주후부터 유의한 감소($t=2.23$; $df=16$; $p<0.05$)를 나타내었다.

약물 치료군과 시점을 변인으로 한 양군간의 시점에 따른 HAM-A 총점수의 유의한 차이가 없었다(Table 3). 또한 HAM-A 척도를 심리적 불안과 신체적 불안 아척도로 세분해 보았을 때, 양군간 시점에 따른 심리적 불안과 신체적 불안 아척도의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

2) 임상 효과(CGI)

질병의 전반적인 심각도 평가에서 tofisopam군은 약물투여전 4.5±1.1, 투여 1주후 4.1±0.9, 투여 2주후 3.4±0.6, 투여 4주후 2.8±0.6으로 시점에 따른 CGI 점수의 유의한 감소를 보였으며($F=31.5$; $df=3/48$; $p<0.001$), 약물투여전과 비교하여 약물투여 1주후부터 유의한 감소($t=3.35$; $df=16$; $p<0.005$)를 나타내었다. Lorazepam군은 약물투여전 4.7±1.0, 투여 1주후 4.5±0.9, 투여 2주후 4.2±1.1, 투여 4주후 3.6±1.2으로 시점에 따른 CGI 점수의 유의한 감소를 보였으며($F=9.12$; $df=9/42$; $p<0.001$), 약물투여전과 비교하여 약물투여 4주후부터 유의한 감소($t=3.38$; $df=14$; $p<0.005$)를 나타내었다. 약물 치료군과 시점을 변인으로 한 양군간의 시점에 따른 질병의 전반적인 심각도 평가 점수의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

질병의 호전도에서 tofisopam군은 " minimally improved " 이상으로 호전된 환자가 투여 1주후 64.7%, 2주후 94.1%, 4주후 94.1%로 증가되었으며, lorazepam군은 " minimally improved " 이상으로 호전된 환자가 투여 1주후 40.0%, 2주후 66.7%, 4주후 66.7%로 증가되었다(Table 4). 연구종결 시점인 투여 4주후에 " minimally improved " 이상의 호전된 환자가 tofisopam군이 lorazepam군에 비해 많았다(각각 94.1% 대 66.7%).

Table 1. Demographic data

Characteristics	Tofisopam (n=17)	Lorazepam (n=15)	Significance
Age(years)	37.7(12.0)	40.9(12.3)	n.s
Sex			
Male	7	6	
Female	10	9	n.s
Marital status(n)			
Married	12	10	
Single	5	4	
Divorced/widowed	0	1	n.s
Education(n)			
Primary school	2	1	
Middle school	5	4	
High school	6	5	
College	4	2	
Postgraduate	0	3	n.s
Diganosis			
General anxiety disorder	12	12	
Panic disorder	3	2	
Social phobia	1	1	
Post-traunmatic stress disorder	1	0	n.s

n.s. ; non-significant mean(S.D)

Table 2. Dose of study medication taken at each study visit

	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3
Tofisopam group(n=17)	150mg	232(63)	261(52)	264(52)
Lorazepam group(n=15)	1.5mg	2.0(0.6)	2.2(0.6)	2.3(0.6)

mean(S.D.)

3. 안전성 분석

1) 이학적 검사

각 군에서 혈압, 맥박수의 생명징후는 약물투여전과 비교하여 투여 1주후, 2주후, 4주후 유의한 변화는 없었다(Table 5).

각 군에서 혈액학, 생화학, 심전도 및 체중은 약물투여전과 비교하여 투여 4주후 유의한 변화는 없었다(Table 6).

Table 3. Time course of HAM-A and CGI score

	Baseline	week 1	week 2	week 4
HAM-A				
Total score[1]				
Tofisopam	27.2(10.0)	23.1(10.1)	17.0(7.4)	12.7(6.0)
Lorazepam	28.8(10.5)	26.4(10.8)	22.8(11.8)	18.0(12.0)
Psychic factor[2]				
Tofisopam	9.6(3.0)	8.1(3.3)	6.0(2.2)	4.2(2.4)
Lorazepam	10.0(3.6)	8.8(3.7)	7.8(4.2)	6.2(4.5)
Somatic factor[3]				
Tofisopam	15.6(6.4)	13.4(6.4)	10.0(5.1)	7.6(3.6)
Lorazepam	16.8(6.5)	15.5(6.3)	13.3(7.0)	10.6(7.0)
CGI[4]				
Tofisopam	4.5(1.1)	4.1(0.9)	3.4(0.6)	2.8(0.6)
Lorazepam	4.7(1.0)	4.5(0.9)	4.2(1.1)	3.6(1.2)

mean(S.D)
HAM-A : Hamilton rating scale for anxiety,
CGI : Clinical Global Impression
1) two-way repeated measure ANOVA
group effect : $df=1/30$, $f=1.42$: n.s.
time effct : $df=3/90$; $f=74.4$; $p<0.001$
group×time effect : $df=3/90$; $f=2.19$; n.s
2) two-way repeated measure ANOVA
group effect : $df=1/30$, $f=3.38$: n.s.
time effct : $df=3/90$; $f=35.58$; $p<0.001$
group×time effect : $df=3/90$; $f=2.31$; n.s
3) two-way repeated measure ANOVA
group effect : $df=1/30$, $f=1.12$: n.s.
time effct : $df=3/90$; $f=62.99$; $p<0.001$
group×time effect : $df=3/90$; $f=2.75$; n.s
4) two-way repeated measure ANOVA
group effect : $df=1/30$, $f=1.38$: n.s.
time effct : $df=3/90$; $f=60.0$; $p<0.001$
group×time effect : $df=3/90$; $f=0.19$; n.s

Table 4. Numver(percentage) of patients in each CGI-C category

	Tofisopam			Lorazepam		
	week 1	week 2	week 4	week 1	week 2	week 4
Very much worse						
Much worse						
Minimally worse						
Unchanged	6(35.3)	1(5.9)	1(5.9)	9(60.0)	5(33.3)	5(33.3)
Minimally improved	10(58.8)	13(76.5)	5(29.4)	6(40.0)	8(53.4)	4(26.7)
Much improved	1(5.9)	3(17.6)	10(58.8)		2(13.3)	6(40.0)
Very much improved			1(5.9)			

Table 5. Vital sign[#]

	Tofisopam				Lorazepam			
	baseline	week 1	week 2	week 4	baseline	week 1	week 2	week 4
Systolic blood pressure(mmHg)	117(14)	117(16)	115(15)	112(14)	119(16)	117(16)	117(15)	116(13)
Diastolic blood pressure(mmHg)	76(10)	74(11)	74(10)	73(10)	75(11)	74(13)	74(10)	74(9)
Heart beat(b.p.m)	80(12)	77(12)	77(13)	76(12)	76(8)	78(6)	78(6)	75(8)

[#]There were no significant differences of vital signs over time in each treatment groups. (meanS.D)

2) 부작용 평가

부작용 효과 지표를 사용하여 약물투여전과 투여 1주, 2주, 4주후에 부작용을 호소한 환자수와 전체 %는 Table 7과 같다. 각 시점에서 tofisopam군이 lorazepam군 보다 부작용을 나타낸 환자 수가 적었으며, 부작용도 경미하였다.

주로 호소한 부작용으로는 tofisopam군의 경우 구갈 3명, 불면 2명, 현훈 1명, 오심/구토 1명 순이었고, lorazepam군의 경우 졸리움 7명, 진정 5명, 피로감 4명, 구갈 3명, 오심/구토 3명, 비틀거림 2명 순이었다.

고 찰

4주간 시행된 본 연구에서 tofisopam과 lorazepam간의 항불안 효과에 있어 차이가 없는 것으로 밝혀졌는데, 이는 tofisopam의 항불안 효과가 lorazepam과 동등한 효력을 가졌다는 것을 시사해 준다. 본 연구에서는 각 군에서 시점에 따른 유의한 차이를 나타내었으며, 특히 1주후부터 유의한 효과를 나타내었다. 이러한 결과는 이전에 개방연구에서 불안증상을 보이는 환자에서 tofisopam이 유의한 효과를 나타내었다는 보고들과 일치하는 소견이다(김승태 등 1997 ; Molcan등 1980 ; Valady등 1975).

현재까지 tofisopam과 lorazepam의 항불안 효과를 비교한 연구는 없었던 것으로 알고 있다. Banki(1983)는 노인정신질환을 가진 환자와 알코올 금단증상을 가진 알코올중독자를 대상으로 한 tofisopam과 diazepam의 비교연구에서 대체적으로 두 약물간에 차이는 없었고, 두 약물 모두 불안 증상에 유효하였다고 보고하면서, tofisopam을 투여받은 대부분의 환자에선 중요한 지적 수행능력이나 집중력에 영향을 주지 않았으며, 또한 진정작용이 적어 정신지체나 비활동성 또는 우울증 환자에겐 diazepam보다는 tofisopam이 보다 선택적으로 사용될 수 있다고 주장한 바 있다. 또한 tofisopam과 위약을 비교한 몇몇 연구에서는 tofisopam이 위약보다 유의한 항불안 효과를 나타내었다고 보고된 바 있다(Filip등 1981 ; Goldberg와 Finnerty 1979).

HAM-A 척도를 심리적 불안과 신체적 불안으로 세분하였을 때, 양군간에 시점에 따른 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 두 약물 모두 심리적 불안과 신체적 불안에 효과적임을 시사하고 있다. 특히 tofisopam은 항불안 효과외에도 자율신경계 증상과 신체증상에 효과적이라고 알려져 있는데, Csillag등(1975)은 갱년기 증상 특히 긴장, 초조증, 주간수면 등의 증상에 tofisopam이 효과적이었다고 보고하였고, 김승태등(1997)도 개방연구에서 to-

Table 6. Laboratory analysis[#]

	Tofisopam		Lorazepam	
	Baseline	Week 4	Baseline	Week 4
Hematological parameter				
Hemoglobin(g/dl)	14.0(1.6)	14.0(1.4)	13.7(1.2)	13.5(1.4)
Hematocrit(%)	40.2(5.0)	39.7(4.5)	39.4(2.9)	39.9(4.9)
ESR(mm/hr)	109(7.7)	12.1(6.9)	10.5(6.2)	11.8(7.5)
RBC($\times 10^6$/mm^3)	5.6(1.3)	5.7(1.1)	4.3(0.4)	4.3(0.4)
WBC(/mm^3)	4.5(0.7)	4.1(0.4)	5.5(1.3)	5.9(1.9)
neutrophil(%)	52.0(8.2)	51.0(8.6)	55.7(9.0)	59.5(9.6)
lymphocyte(%)	37.7(6.8)	38.0(8.5)	34.7(9.2)	31.6(8.6)
monocyte(%)	5.9(1.9)	5.6(2.6)	6.4(1.8)	6.1(2.2)
eosinophil(%)	2.4(1.8)	2.1(3.1)	2.2(1.5)	1.7(1.3)
basophil(%)	0.6(0.6)	1.4(1.3)	1.9(1.9)	1.4(1.8)
Platelet($\times 10^3$/mm^3)	259.0(72.0)	258.1(80.3)	267.0(63.1)	259.1(63.8)
Biochemical parameter				
Sodium(mEq/l)	138.8(1.6)	139.4(1.5)	139.2(2.0)	139.4(2.2)
Potassium(mEq/l)	4.1(0.3)	4.2(0.4)	4.3(0.4)	4.2(0.3)
Chloride(mEq/l)	103.7(2.9)	104.1(2.4)	103.6(2.6)	103.1(3.3)
Calcium(mEq/l)	9.1(0.3)	8.9(0.3)	9.1(0.5)	8.9(0.3)
Total protein(g/dl)	7.2(0.5)	7.1(0.3)	7.2(0.5)	7.2(0.2)
Albumin(g/dl)	4.6(0.2)	4.6(0.2)	4.6(0.2)	4.6(0.2)
Cholesterol(mg/dl)	173.4(49.5)	174.8(42.3)	175.6(35.9)	173.5(42.0)
Glucose(mg/dl)	105.5(18.6)	103.5(17.0)	98.3(15.3)	98.8(13.6)
Total bilirubin(mg/dl)	0.6(0.3)	0.6(0.2)	0.7(0.2)	0.7(0.2)
Alkaline phosphatase (U/l)	41.3(9.1)	42.3(9.4)	43.9(11.2)	45.4(11.3)
sGOT(U/l)	20.5(11.7)	18.1(11.9)	17.3(9.1)	16.4(7.5)
sGPT(U/l)	19.5(7.3)	17.8(5.4)	21.2(6.4)	19.6(3.9)
BUN(mg/dl)	11.8(3.6)	11.2(3.4)	9.9(2.5)	11.6(4.1)
Creatinine(mg/dl)	0.8(0.2)	0.8(0.2)	0.8(0.2)	0.8(0.2)
EKG parameter(ms)				
PR	146.0(18.0)	147.0(19.6)	156.7(19.8)	151.1(24.9)
QRS	93.3(12.1)	90.9(12.2)	92.2(9.9)	96.31(8.5)
QT	385.2(23.0)	390.0(25.1)	379.1(17.2)	379.1(24.8)
QTC	411.6(16.2)	410.3(20.8)	408.2(17.1)	411.9(19.5)
Other				
Weight(kg)	58.5(5.1)	59.2(8.4)	57.6(8.2)	57.6(7.9)
Height(cm)	64.0(7.0)		64.1(8.9)	

mean(S.D)

[#]There were no significant differences between baseline and week 4 in hematological, biochemical, EKG parameters in each treatment groups.

Table 7. Number(percentage) of patients rated by efficacy index-side effect

	Tofisopam			Lorazepam		
	week 1	week 2	week 4	week 1	week 2	week 4
Absence	10(58.8)	12(70.6)	15(87.9)	7(46.7)	7(46.7)	7(46.7)
Mild	6(35.3)	5(29.4)	2(11.8)	7(46.7)	6(40.0)	7(46.7)
Moderate	1(5.9)			1(6.7)	1(6.7)	1(6.7)
Severe					1(6.7)	

fisopam의 투여로 6 8주후에 신체증상과 자율신경증상들의 현저한 개선을 보였다고 보고한 바 있다.

CGI 척도의 심각도 평가에서 tofisopam군과 lorazepam군간에 시점에 따른 유의한 차이가 없었으나, 각 군에서 시점에 따른 유의한 호전을 나타내었다. 이는 HAM - A 척도와 마찬가지로 CGI 상에서도 tofisopam과 lorazepam의 임상적 효과가 동등하다는 것을 제시한다. 그러나 CGI의 호전도 평가에선 치료종결 시점인 4주후에 " minimally improved " 이상의 호전을 보인 환자가 topisopam군이 94.1%로서 lorazepam군 66.7%보다 높았다. 이러한 결과는 단일맹검법에 의해 측정된 관찰자 편견(observer bias)으로 생각될 수도 있겠으나, 양군간에 HAM - A, CGI 점수의 통계적인 유의성은 없었지만 시점에 따른 점수의 추세에선 각 시점마다 tofisopam군이 lorazepam군보다 낮은 점수를 나타내었다는 점, tofisopam의 경우 CGI에서 1주부터 효과적이었으나, lorazepam의 경우는 4주부터 효과가 있었다는 점들이 임상호전도의 측정에 반영되었을 것으로 사료된다.

안전성 면에서는 두 약물 모두 활력징후, 혈액학적검사, 생화학적 검사, 및 심전도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 부작용의 평가에선 전체적으로 tofisopam이 lorazepam에 비해 부작용이 경미하였으며, 특히 4주후의 부작용의 평가에서 전혀 부작용을 느끼지 않는 환자가 tofisopam군이 lorazepam군에 비해 많았다는 점에서 강조되어질 수 있다. 특히 tofisopam군은 구갈, 불면 등의 부작용을 호소한데 반해 lorazepam군은 졸리움, 진정, 피로감 등의 부작용을 주로 호소하였는데, 전자의 군에서 진정작용이 거의 없고, 오히려 불면 등의 각성 상태를 유발할 수 있다는 사실은 임상적으로 중요한 의미를 갖을 수 있다. 첫째로 tofisopam은 정신운동이 지체된 우울증 환자에서 불안을 호소할 경우 선택적으로 항불안 효과를 기대할 수 있으며, 둘째로 본 연구에서와 같이 일일 3회 분복보다는 아침과 점심에 투여하는 것이 바람직하다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 본 연구는 단일맹점비교연구로서 관찰자 편견을 배제할 수 없다는 점이다. 약물 효과에 대한 연구는 이중맹검 교차시험(double - blind cross - over trial)이 가장 이상적이다. 둘째, 대상수가 적었다. 셋째, 인구학적 변인에서 성별, 연령, 학력, 결혼 상태, 진단 등은 통제되었으나, 기타 연구에 영향을 줄 수 있는 비특이적 변인 - 예를들면, 지지정신치료의 영향 - 등의 변인은 충분하게 통제되지 못하였다.

결론적으로 본 연구에서 tofisopam이 lorazepam과 유사한 항불안효과를 가지고 있으며, 부작용 면에서는 lorazepam보다 경미하였다.

요 약

2,3 - benzodiazepine계 항불안제인 tofisopam의 항불안 효과 및 안전성을 조사하기 위해 단일맹검 비교연구를 시행하였다. 외래로 내원한 불안 장애 환자 40명을 대상으로 무작위로 tofisopam군과 lorazepam군으로 할당하였으며, 최종 연구를 완결한 환자는 tofisopam군 17명(남자 7명, 여자 10명), lorazepam군은 15명(남자 6명, 여자 9명)이었다. 초기용량으로 tofisopam군은 50mg을 하루 3회 복용하고, lorazepam군은 0.75mg을 하루 2회 복용하도록 하였으며, 임상상태와 부작용에 따라 용량을 임의로 증감하도록 하였고, 일일 최대 용량은 tofisopam군 300mg, lorazepam군 3mg으로 하였다. 임상상태에 대한 평가는 Hamilton rating scale for anxiety(HAM - A)와 Clinical global impression(CGI)으로 하였으며, 약물 투여전과 투여 1주후, 2주후, 4주후에 측정되었다. 결과는 다음과 같다.

1) HAM - A 총점수의 경우, 약물 치료군과 시점을 변인으로 한 two - way repeated - measure ANOVA에서 양군간에 시점에 따른 유의한 차이는 없었다. HAM - A 심리적 불안과 신체적 불안 아척도 점수에서 양군간 시점에 따른 유의한 차이는 없었다. 각 군에서 HAM - A 총점수의 시점에 따른 유의한 변화를 나타내었으며, 양군 모두 1주후부터 유의한 감소를 나타내었다.

2) CGI의 질병의 전반적인 심각도에서 약물 치료군과 시점을 변인으로 한 two - way repeated - measure ANOVA에서 양군간에 시점에 따른 유의한 차이는 없었다. 각 군에서 CGI 심각도의 시점에 따른 유의한 변화를 나타내었으며, tofisopam군은 1주후부터 lorazepam군은 4주후부터 유의한 감소를 나타내었다. CGI 호전도에선 각 시점에서 " minimally improved " 이상을 보인 환자군이 tofisopam군이 94.1%로서 lorazepam군 66.7%보다 높았다.

3) 안전성 분석에서 각 군에서 생명징후, 혈액학, 생화학, 심전도, 체중에서 유의한 변화를 보이지 않았다.

4) 부작용 면에서 tofisopam군이 lorazepam군보다 각 시점에서 부작용을 호소한 환자수가 적었다.

이상에서 tofisopam은 lorazepam과 유사한 항불안효과를 보였으며, 내약성은 lorazepam에 비해 우수하였다.

중심 단어 : 토피소팜 · 로라제팜 · 항불안 효과 · 불안장애.

참고문헌

김승태 · 홍경수 · 김도관 · 홍성도 · 유범희(1997) : 불안신경증과 알코올 남용 · 의존 환자에서 *tofisopam*의 항불안 및 항우울 효과 검증. 중독정신의학 *1 : 82-87*

American Psychiatric Association(1994) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th Ed, Washington DC, American Psychiatric Association*

Banki CM(1983) : *Comparative study with grandaxin and diazepam in alcohol withdrawal syndrome and gerontopsychiatic diseases. Ther Hung 31 : 120-125*

Filip V, Sladka R, Dostalova J, Haskovcova V, Jarosova M, Faltus F, Slanska J(1981) : *A double-blind, placebo-controlled study with tofisopam in anxiety neurosis. Aggressologie 22 : 27-31*

Csillag M, Gimes G, Kiss C, Sebo F, Toth K, Bolla K(1975) : *The treatment of climacteric syndrome with tofisopam(grandaxin). Ther Hung 23 : 164-169*

Gerevich J, Bolla K, Toth K, Sebo J(1975) : *The effect of grandaxin (tofisopam) on lorry drivers. Ther Hung 23 : 143-146*

Goldberg HL, Finnerty RJ(1979) : *Comparative efficacy of tofisopam and placebo. Am J Psychiatry 136 : 196-199*

Guy W(1976) : *Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville MD, US Department of Health Education and Welfare, pp 218-222*

Hamilton M(1959) : *The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 32 : 50-55*

Kunovac JL, Stahl SM(1995) : *Future directions in anxiolytic pharmacotherapy. Psychatr Clin North Am 18 : 895-909*

Molcan J, Novotny V, Korinkova V, Konikova(1980) : *Tofisopam in the therapy of anxious-depressive syndromes. Aggressologie 22 : 23-24*

Pakkanen A, Kanto J, Kangas L, Mansikka(1980) : *Comparative study of the clinical effects of tofisopam, nitrazepam and placebo as oral premedication. Br J Anaesth 52 : 1009-1012*

Pellow S, File SE(1986) : *Is tofisopam an atypical anxiolytic? Neurosci Biobehav Rev 10 : 221-227*

Seppala T, Palva E, Mattila MJ, Korttila K, Shortriya RC(1980) : *Tofisopam, a novel 3,4-benzodiazepine : multiple-dose effects on psychomotor skills and memory-comparison with diazepam and interaction with ethanol. Psychopharmacol 69 : 209-218*

Szeg J, Somogyi M, Papp E(1993) : *Excepts from the clinical-pharmacological and clinical studies of grandaxin. Acta Pharm Hung 63 : 91-98*

Szobbor A(1975) : *Treatment of psychic disorders accompanying myasthenia gravis-grandaxin (tofisopam), a new non relaxant tranquilizer. Ther Hung 23 : 159-163*

Valady G, Bolla K, Sebo J(1975) : *The clinical evaluation of grandaxin (tofisopam) used in the treatment of outpatients- a multicenter study. Ther Hung 23 : 153-158*

Yamaguchi K, Suzuki K, Niho T, Shimora M, Ito C, Ohnishi H (1983) : *Tofisopam, a new 2,3-benzodiazepine. Inhibition of changes induced by stress loading and hypothalamic stimulation. Clin J Physiol Pharmacol 61 : 619-625*